

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-58894

(43)公開日 平成5年(1993)3月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/425	ADU	7252-4C		
31/05		8413-4C		
31/08		8413-4C		
31/085		8413-4C		
		7729-4C	C 07 D 307/32	G

審査請求 未請求 請求項の数11(全 26 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-215448	(71)出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22)出願日	平成3年(1991)8月27日	(72)発明者	作田 正義 大阪府豊中市本町八丁目4-3
		(72)発明者	米田 俊之 アメリカ合衆国、78230 テキサス州、サンアントニオ、ハンターズ サウンド 3530
		(72)発明者	西村 理行 大阪府豊中市上新田2-19-10-105
		(72)発明者	白石 忠義 兵庫県高砂市西畠三丁目8-14
		(74)代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

(54)【発明の名称】 抗腫瘍剤

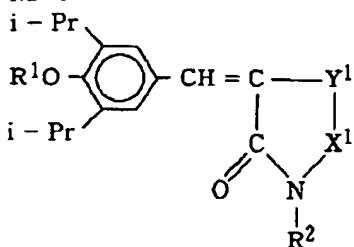
(57)【要約】

【目的】 毒性の低い、強力な抗腫瘍剤を提供する。
【構成】 チロシンキナーゼ活性を示す3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物、4-チアゾリノン誘導体、3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、 α -シアノアクリル酸アミド誘導体、 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体、スチレン誘導体、4-アルコキシスチレン誘導体、3-フェニルチオメチルスチレン誘導体、トリベンジルアミン誘導体、 α -シアノケイ皮酸アミド誘導体またはこれらの造塩可能なものの塩を有効成分とする抗腫瘍剤である。

【特許請求の範囲】

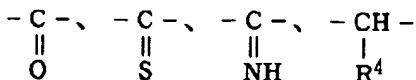
【請求項1】 一般式(I) :

【化1】



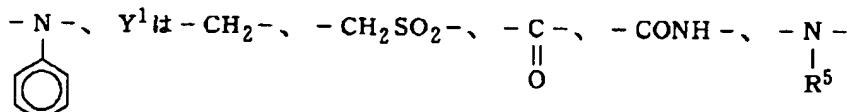
* (式中、R¹は水素原子またはベンジル基、R²は水素原子、COR³(R³は水素原子またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)で示されるアシル基またはフェニル基、X¹は

【化2】



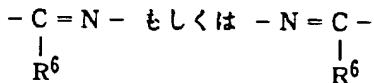
(R⁴は水素原子またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)または

* 【化3】



(R⁵は水素原子またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)、-NHCO-、酸素原子または硫黄原子、またはX¹-Y¹は

【化4】



(R⁶は水素原子、C₁~C₃のアルキル基、モルホリノ基またはフェニル基を表わす)、

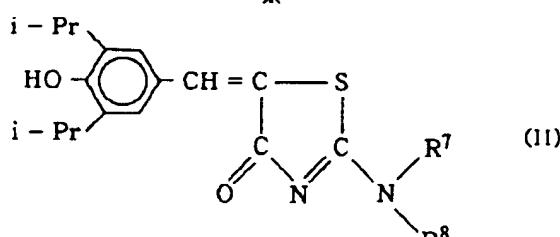
【化5】



を表わし、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

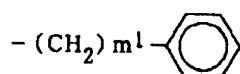
【請求項2】 一般式(II) :

【化6】



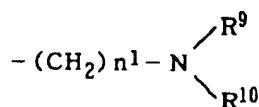
(式中、R⁷は水素原子、C₁~C₃のアルキル基または

【化7】



(m¹は1~3の整数を表わす)、R⁸は

【化8】



(n¹は1~4の整数、R⁹、R¹⁰は同一または相異なる、水素原子またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)、またはR⁷とR⁸は互いに結合して

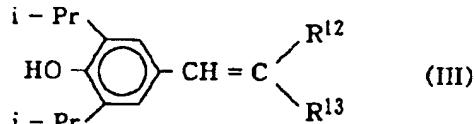
【化9】



(o、pは同一または相異なり1~4の整数、X²は酸素原子またはN-R¹¹(R¹¹は水素原子またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)を表わす)、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される4-チアゾリノン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項3】 一般式(III) :

【化10】

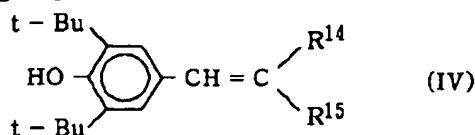


(式中、R¹²は水素原子、シアノ基またはアミド、R¹³はアミドまたはCONHCONH₂、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

3

【請求項4】 一般式(IV) :

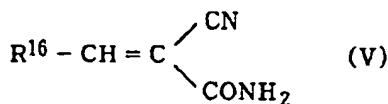
【化11】



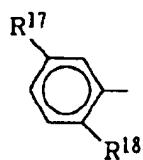
(式中、R¹⁴はカルボキシル基またはカルバモイル基、R¹⁵はC₁～C₄のアルキル基、シアノ基またはヒドロキシエチル基、t-Buはターシャルブチル基を表わす)で示される3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項5】 一般式(V) :

【化12】

(式中、R¹⁶は式:

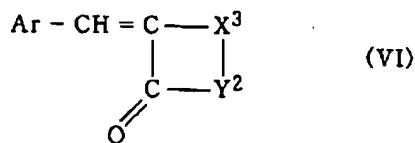
【化13】



(R¹⁷、R¹⁸は共にOHであるかまたはR¹⁷、R¹⁸の少なくとも一方がフェノキシ基を表わす)で示される置換フェニル基またはフェロセニル基を表わす)で示されるα-シアノアクリル酸アミド誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

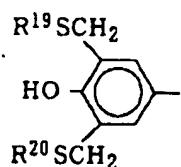
【請求項6】 一般式(VI) :

【化14】



(式中、Arは

【化15】

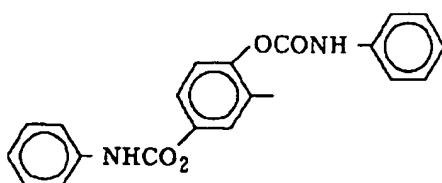


(R¹⁹、R²⁰は同一または相異なり、C₁～C₄のアルキル基を表わす)または

【化16】

10

4



で示される置換フェニル基、X³は-(CH₂)₂-または

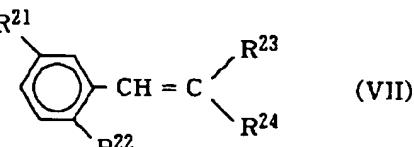
【化17】



Y²は酸素原子またはNHを表わす)で示されるα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトンまたはγ-ブチロラクタム誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項7】 一般式(VII) :

【化18】

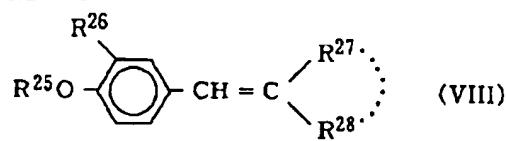


20

(式中、R²¹、R²²は同一または相異なり、水素原子、水酸基もしくはC₁～C₄のアルコキシ基であるかまたはR²¹がフェノキシ基、R²²が水素原子を表わし、R²³はニトロ基、R²⁴は水素原子、またはR²³とR²⁴は結合して-COOCH₂CH₂-または-CONHCONH-を表わす)で示されるスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

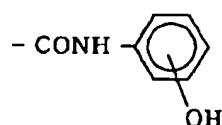
【請求項8】 一般式(VIII) :

【化19】



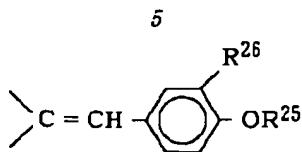
(式中、R²⁵はC₁～C₄のアルキル基、R²⁶はC₁～C₄のアルキル基またはC₁～C₄のアルコキシ基、R²⁷は

【化20】

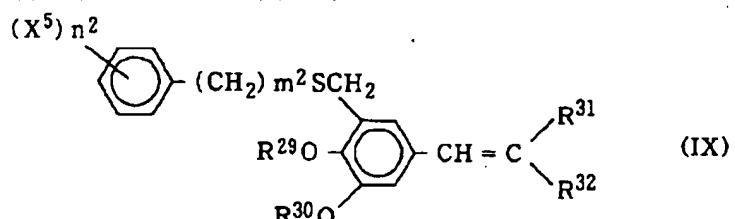


で示されるアリールカルバモイル基、R²⁸は水素原子、またはR²⁷とR²⁸は互いに結合して-COX⁴CH₂C(H₂)-(X⁴はNHまたは

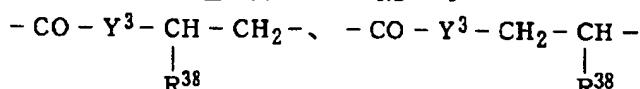
50 【化21】



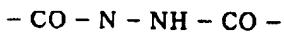
(R²⁵, R²⁶は前記と同じ))) で示される4-アルコキ*



(式中、X⁵は水素原子、R³³O (R³³はC₁～C₃のアルキル基を表わす) で示されるアルコキシ基、C₁～C₃のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ハロゲンまたはCOOR³⁴ (R³⁴はC₁～C₃のアルキル基を表わす) で示されるアルコキシカルボニル基、R³⁵は水素原子、C₁～C₃のアルキル基またはR³⁵CO (R³⁶はフェニル基またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)



(R³⁸は水素原子またはC₁～C₄のアルキル基、Y³は酸素原子またはNHを表わす) または
【化24】



※す) で示されるアシリル基、R³⁹は水素原子またはC₁～C₄のアルキル基、R⁴⁰はCOOR³⁶ (R³⁶は水素原子またはC₁～C₄のアルキル基を表わす) またはアミド、R³²はシアノ基またはR³⁷SO₂ (R³⁷はC₁～C₄のアルキル基を表す) で示されるアルキルスルfonyル基、またはR³¹とR³²は互いに結合して

【化23】

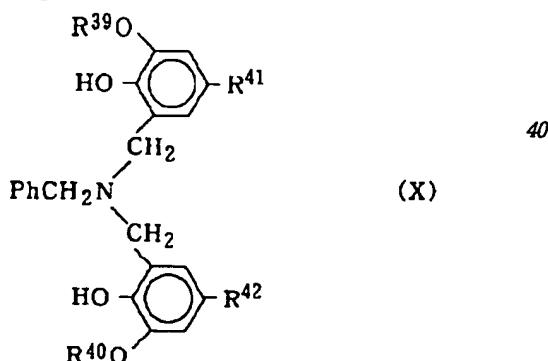
(式中、R³⁹、R⁴⁰は同一または相異なり、水素原子またはC₁～C₄のアルキル基、R⁴¹、R⁴²は同一または相異なり、

【化26】

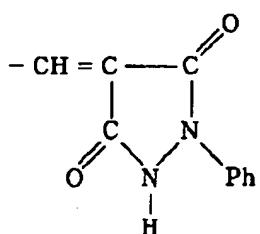
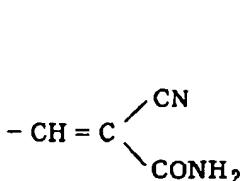
を表わし、n²はX⁵がハロゲンのとき1～5の整数、30
それ以外のばあいは0または1、m²は0～3の整数を
表わす) で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導
体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有
する抗腫瘍剤。

【請求項10】 一般式(X) :

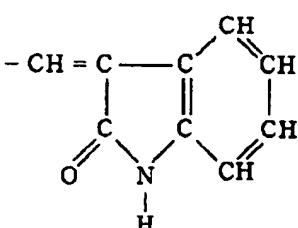
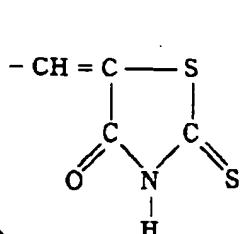
【化25】



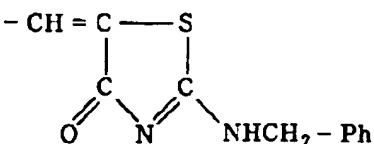
7



8



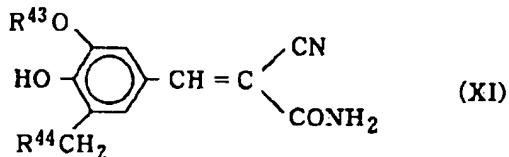
または



、 Phはフェニル基を表わす)で示されるトリベンジルアミン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

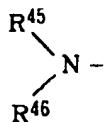
【請求項11】一般式(XI) :

【化27】



(式中、R⁴³は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基、R⁴⁴は

【化28】



(R⁴⁵は水素原子、C₁～C₃のアルキル基、フェニル基またはベンジル基、R⁴⁶はフェニル基またはベンジル基を表わす)で示されるアミノ基またはフェノキシ基を表わす)で示されるα-シアノケイ皮酸アミド誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は毒性の低い新しい抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の抗腫瘍剤に用いる化合物は、特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39564、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載され公知である。

しかしながらこれらの化合物は、その薬理作用につい 50

て、すぐれた抗アレルギー作用およびチロシンキナーゼ阻害作用を有することが知られているのみである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在使用されている抗腫瘍剤の多くは、癌細胞を攻撃して一応の抗腫瘍効果を発揮するが、正常な細胞にも毒性を示し、患者の体力を消耗させるという問題があるため、長期にわたって使用することは困難であり、腫瘍の完全治癒をもたらしえないばあいが多い。したがって、こんにち、正常細胞に毒性を示さずに抗腫瘍効果を発揮する新しい抗腫瘍剤の開発が待たれている。

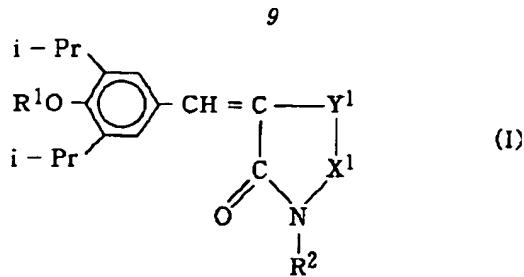
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは從来より癌細胞の生理とチロシンキナーゼの機能に興味を持ち、各種チロシンキナーゼ阻害剤を合成し、その生理活性について研究を進めてきた結果、下記一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VII I)、(IX)、(X)および(XI)で示されるチロシンキナーゼ阻害活性を示す化合物が癌細胞の増殖を強く抑制する一方で、これらと構造類似でありながらチロシンキナーゼ阻害活性を示さない化合物は癌細胞の増殖を抑制しないという現象を見いだした。この知見をもとにさらに研究を進め、下記一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)および(XI)で示される化合物が抗腫瘍活性を有し、かつ毒性がきわめて低いことを見いだし本発明を完成した。

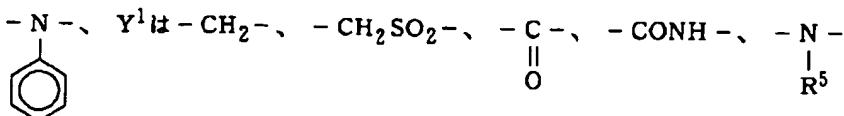
【0005】すなわち本発明は、一般式(I) :

【0006】

【化29】



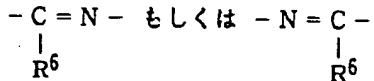
【0007】(式中、R¹は水素原子またはベンジル基、R²は水素原子、COR³(R³は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)で示されるアシル基*



【0011】(R⁵は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)、-NHCO-、酸素原子または硫黄原子またはX¹-Y¹は

【0012】

【化32】

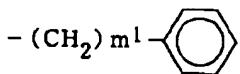


【0013】(R⁶は水素原子、C₁～C₃のアルキル基、モルホリノ基またはフェニル基を表わす)、※

【0017】(式中、R⁷は水素原子、C₁～C₃のアルキル基または

【0018】

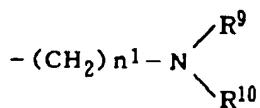
【化35】



【0019】(m¹は1～3の整数を表わす)、R⁸は

【0020】

【化36】



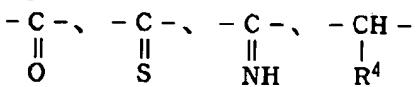
【0021】(n¹は1～4の整数、R⁹、R¹⁰は同一または相異なり、水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)、またはR⁹とR¹⁰は互いに結合して

【0022】

*またはフェニル基、X¹は

【0008】

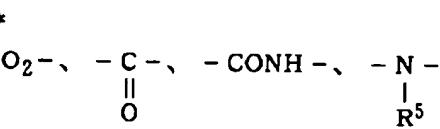
【化30】



【0009】(R⁴は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)または

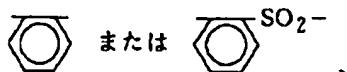
【0010】

【化31】



※【0014】

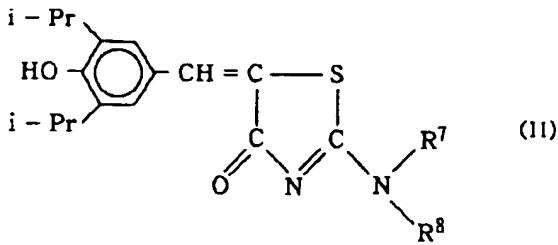
【化33】



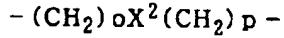
【0015】i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物、一般式(II)：

【0016】

【化34】



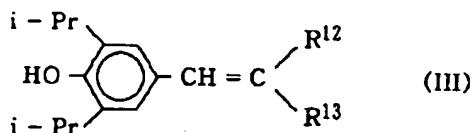
【化37】



【0023】(o, pは同一または相異なり、1～4の整数、X²は酸素原子またはN-R¹¹(R¹¹は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を表わす)を表わす)、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される4-チアゾリノン誘導体、一般式(III)：

【0024】

【化38】



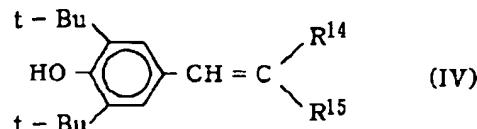
【0025】(式中、R¹²は水素原子、シアノ基またはアミド、R¹³はアミドまたはCONHCONH₂、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される3,5-ジイソ

11

プロピル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、一般式(I)
V) :

【0025】

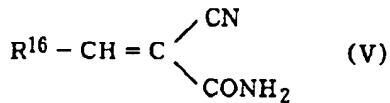
【化39】



【0027】(式中、R¹⁴はカルボキシル基またはカルバモイル基、R¹⁵はC₁～C₄のアルキル基、シアノ基またはヒドロキシエチル基、t-Buはターシャルブチル基を表わす)で示される3,5ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、一般式(V) :

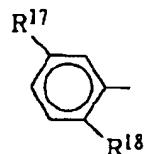
【0028】

【化40】

【0029】(式中、R¹⁶は式:

【0030】

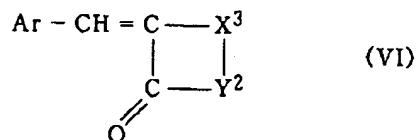
【化41】



【0031】(R¹⁷、R¹⁸は共にOHであるかまたはR¹⁷、R¹⁸の少なくとも一方がフェノキシ基を表わす)で示される置換フェニル基またはフェロセニル基を表わす)で示されるα-シアノアクリル酸アミド誘導体、一般式(VI) :

【0032】

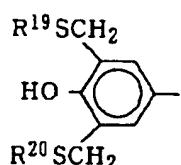
【化42】



【0033】(式中、Arは

【0034】

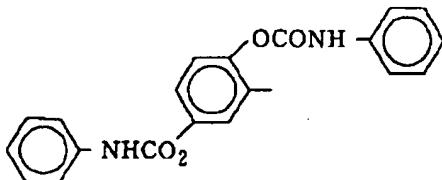
【化43】



【0035】(R¹⁹、R²⁰は同一または相異なり、C₁～C₄のアルキル基を表わす)または

【0036】

【化44】



【0037】で示される置換フェニル基、X³は-(C₂H₅)₂または

【0038】

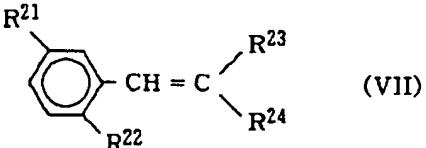
【化45】



【0039】Y²は酸素原子またはNHを表わす)で示されるα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトンまたはγ-ブチロラクタム誘導体、一般式(VII) :

【0040】

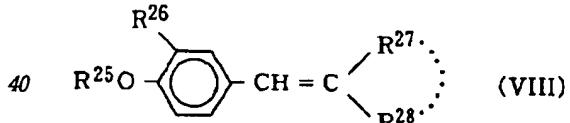
【化46】



【0041】(式中、R²¹、R²²は同一または相異なる、水素原子、水酸基もしくはC₁～C₄のアルコキシ基であるかまたはR²¹がフェノキシ基、R²²が水素原子を表わし、R²³はニトロ基、R²⁴は水素原子、またはR²³とR²⁴は結合して-COOCH₂CH₂-または-C(ONHC(=O)NH-を表わす)で示されるスチレン誘導体、一般式(VIII) :

【0042】

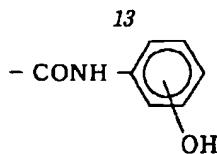
【化47】



【0043】(式中、R²⁵はC₁～C₄のアルキル基、R²⁶はC₁～C₄のアルキル基またはC₁～C₄のアルコキシ基、R²⁷は

【0044】

【化48】



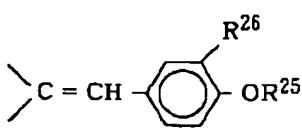
【0045】で示されるアリールカルバモイル基、R²⁸は水素原子、またはR²⁷とR²⁸は互いに結合して-CO-X⁴-CH₂-CH₂-（X⁴はNHまたは

【0046】

【化49】

*

14

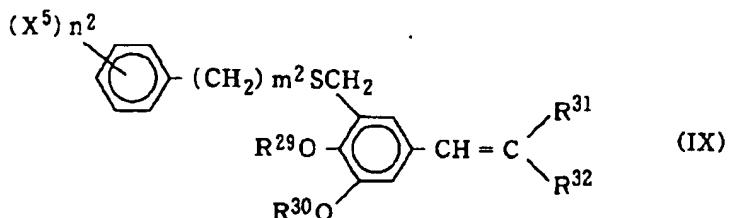


【0047】（R²⁵、R²⁶は前記と同じ）で示される4-アルコキシスチレン誘導体、一般式（IX）：

【0048】

【化50】

*

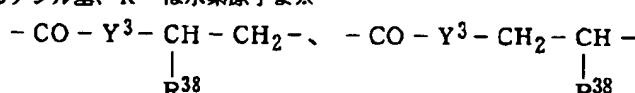


【0049】（式中、X⁵は水素原子、R³³O（R³³はC₁～C₃のアルキル基を表わす）で示されるアルコキシ基、C₁～C₅のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ハロゲンまたはCOOR³⁴（R³⁴はC₁～C₃のアルキル基を表わす）で示されるアルコキシカルボニル基、R²⁹は水素原子、C₁～C₃のアルキル基またはR³⁵CO（R³⁵はフェニル基またはC₁～C₃のアルキル基を表わす）で示されるアシリル基、R³⁰は水素原子ま

※たはC₁～C₅のアルキル基、R³¹はCOOR³⁶（R³⁶は水素原子またはC₁～C₄のアルキル基を表わす）またはアミド、R³²はシアノ基またはR³⁷SO₂（R³⁷はC₁～C₄のアルキル基を表す）で示されるアルキルスルフォニル基、またはR³¹とR³²は互いに結合して

【0050】

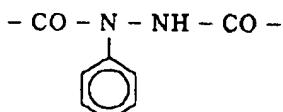
【化51】



【0051】（R³⁸は水素原子またはC₁～C₄のアルキル基、Y³は酸素原子またはNHを表わす）または

【0052】

【化52】

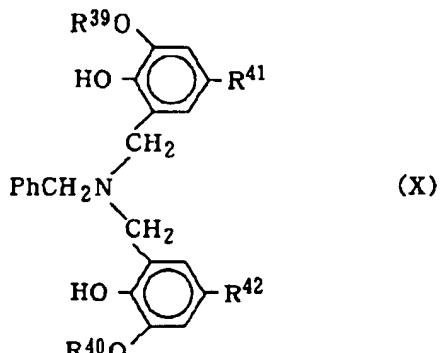


【0053】n²はX⁶がハロゲンのとき1～5の整数、それ以外のばあいは0または1、m²は0～3の整数を表わす）で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導体、一般式（X）：

【0054】

【化53】

30

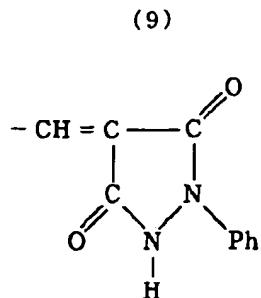
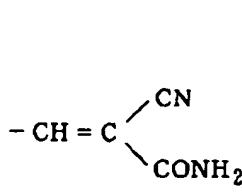


【0055】（式中、R³⁹、R⁴⁰は同一または相異なり、水素原子またはC₁～C₃のアルキル基、R⁴¹、R⁴²は同一または相異なり、

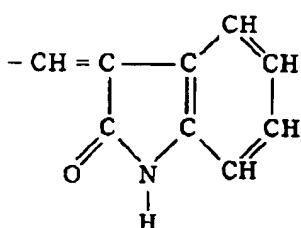
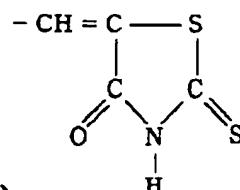
【0056】

【化54】

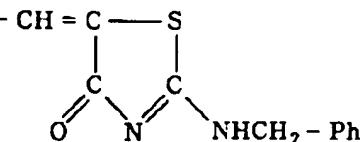
15



16



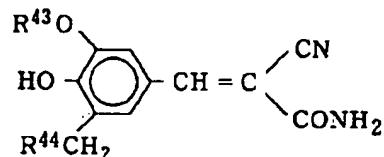
または



【0057】、Phはフェニル基を表わす)で示されるトリベンジルアミン誘導体および一般式(XI) :

【0058】

【化55】



(XI)

20

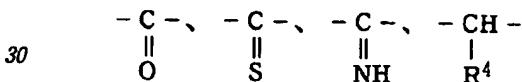
*基、フェニル基またはベンジル基、R¹⁶はフェニル基またはベンジル基を表わす)で示されるアミノ基またはフェノキシ基を表わす)で示されるα-シアノケイ皮酸アミド誘導体またはこれらの造塩可能なものの中を含有する抗腫瘍剤に関する。

【0062】

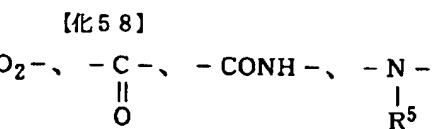
【実施例】本発明の一般式(I)で示される3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物においては、R¹が水素原子またはベンジル基、R²が水素原子またはC OR³ (R³は前記と同じ)で示されるアシリル基、X¹が

【0063】

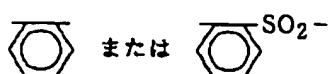
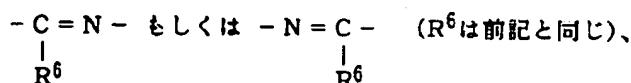
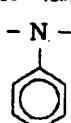
【化57】

【0064】(R¹は前記と同じ)または

【0065】

【0061】(R⁴⁵は水素原子、C₁～C₃のアルキル*

30



【0068】あるものが好ましい。

物のうち、とくに好ましい化合物としては、2-(3,5-ジ

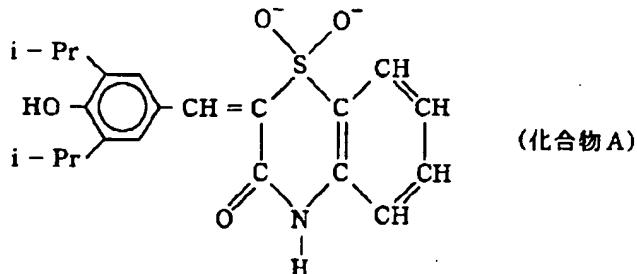
【0069】また、上記一般式(I)に包含される化合物 50 イソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,4-ベン

(10)

特開平5-58894

17

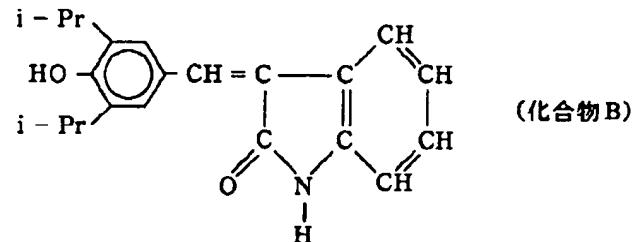
ソチアジン-3- (4-ハイドロゲン) - オン-1,1- ジオキ
サイド (化合物A) : * 【0070】
* 【化60】



(化合物A)

18

【0071】3- (3,5-ジイソプロピル-4- ハイドロキシ
ベンジリデン) -2- オキシインドール (化合物B) : * 【0072】
* 【化61】



(化合物B)

【0073】などがあげられる。

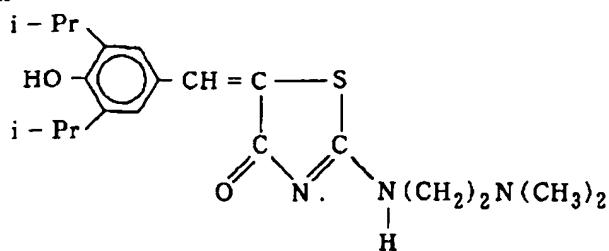
【0075】

【0074】本発明の一般式 (II) で示される4-チアゾ
リノン誘導体においては、

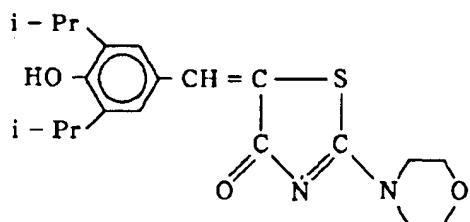
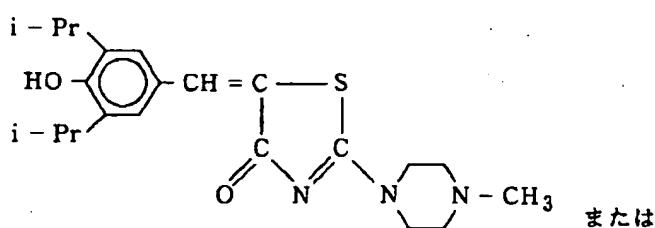
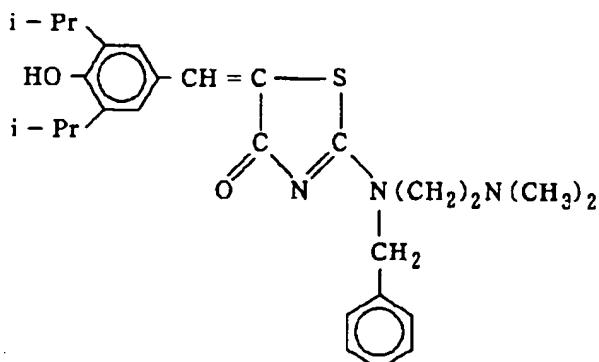
【化62】

(11)

19



20

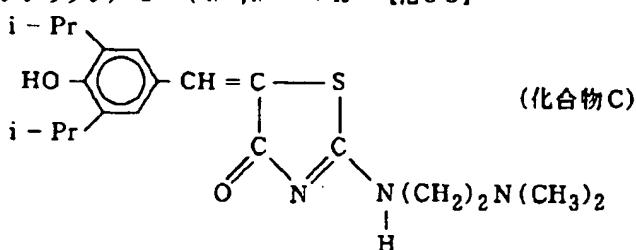


【0076】が好ましい。

*ジメチルエチル)アミノ-1,3-チアゾール-4-オン(化合物C) :

【0077】上記一般式(II)に包含される化合物のう

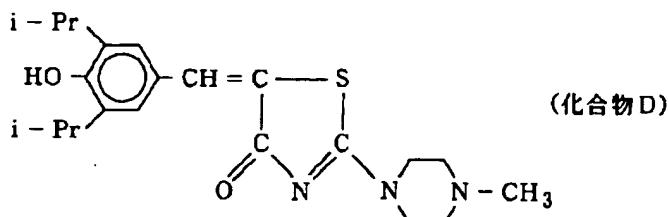
【0078】

ち、とくに好ましい化合物としては、5-(3,5-ジイソブロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-(N⁺,N⁺-*40化63)

【0079】5-(3,5-ジイソブロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-(4-メチルビペラジニル)-1,3-チアゾール-4-オン(化合物D) : 50 【0080】

21

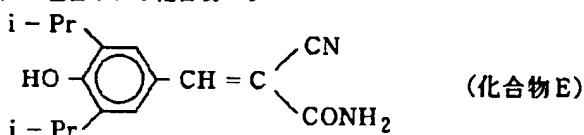
【化64】



【0081】などがあげられる。

【0082】本発明の一般式(III)で示される3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシステレン誘導体においてはR¹²が水素原子またはシアノ基、R¹³がアミドまたは-C(=O)ONHCONH₂であるものが好ましい。

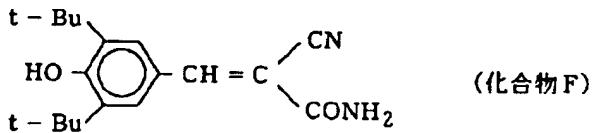
【0083】上記一般式(III)に包含される化合物のう*



【0085】などがあげられる。

【0086】本発明の一般式(IV)で示される3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシステレン誘導体においては、R¹⁴がカルバモイル基、R¹⁵がシアノ基またはヒドロキシエチル基であるものが好ましい。

【0087】上記一般式(IV)に包含される化合物のう※

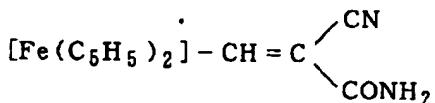
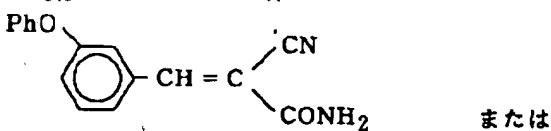


【0089】などがあげられる。

【0090】本発明の一般式(V)で示されるα-シアノアクリル酸アミド誘導体においては

★【0091】

【化67】



【0092】が好ましい。

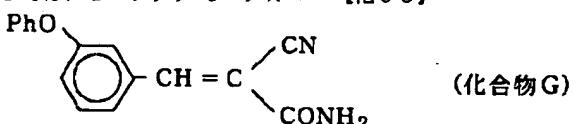
【0093】上記一般式(V)に包含される化合物のう

★エノキシケイ皮酸アミド(化合物G) :

ち、とくに好ましい化合物としては、α-シアノ-3-フ☆

【0094】

【化68】

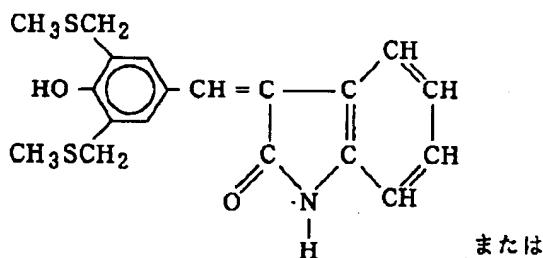
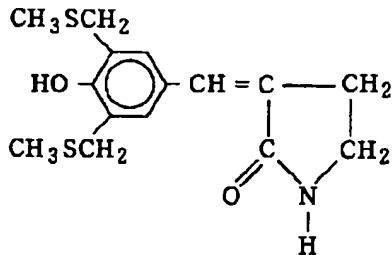


【0095】などがあげられる。

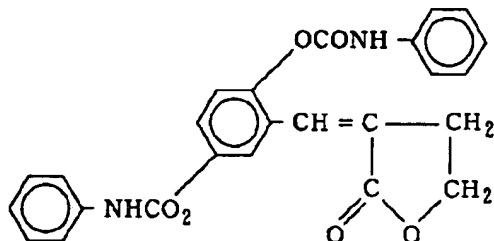
50 【0096】本発明の一般式(VI)で示されるα-ベン

23

ジリデン-2- プチロラクトンまたは γ - プチロラクタム * 【0097】
誘導体においては * 【化69】



または



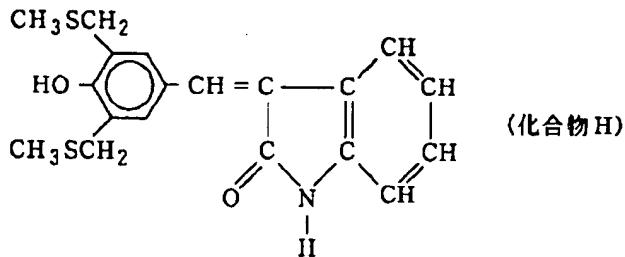
【0098】が好ましい。

※ンドール(化合物H) :

【0099】上記一般式(VI)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、3-(3,5-ジメチルチオメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキシイ※

【0100】

【化70】

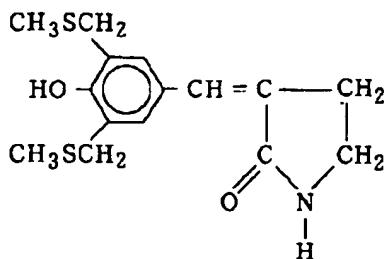


【0101】3-(3,5-ジフェニルメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキシンドール(化合物I) :

【0102】

【化71】

25



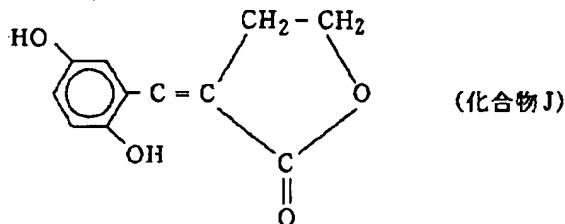
26

(化合物I)

【0103】3-(3,5-ジメチルチオメチル-4-ヒドロキ

*が好ましい。

シベンジリデン)-2-ピロリジノンなどがあげられる。

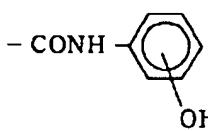
10 【0105】上記一般式(VII)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、 α -(2,5-ジヒドロキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(化合物J)：【0104】本発明の一般式(VII)で示されるスチレン誘導体においてはR²¹、R²²が同一または相異なる水酸基またはC₁～C₃のアルコキシ基、R²³がニトロ基、R²⁴が水素原子またはR²⁵とR²⁶が結合して-COOCH₂～CH₂～もしくは-CONHCONH-であるもの*【0106】
【化72】

【0107】などがあげられる。

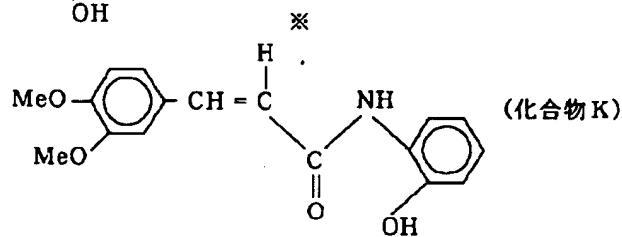
【0108】本発明の一般式(VIII)で示される4-アルコキシスチレン誘導体においては、R²⁵がC₁～C₃のアルキル基、R²⁶がC₁～C₃のアルキル基またはC₁～C₃のアルコキシ基、R²⁷が

【0109】

【化73】

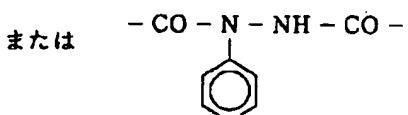
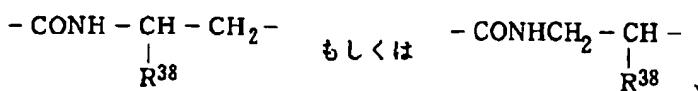
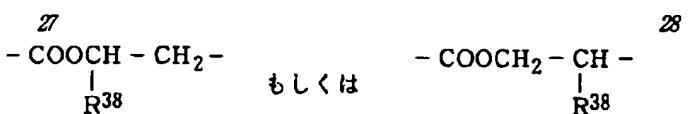
※【0110】で示されるアリカルバモイル基、R²⁸が水素原子、またはR²⁹とR³⁰が結合して-COX¹CH₂～CH₂～(X¹は前記と同じ)であるものが好ましい。

【0111】上記一般式(VIII)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、3,4-ジメトキシ-2-ヒドロキシケイ皮酸アニリド(化合物K)：

30 【0112】
【化74】

【0113】などがあげられる。

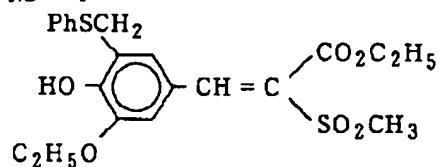
【0114】本発明の一般式(IX)で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導体においては、X⁵が水素原子、ハロゲン、R³¹O(R³¹は前記と同じ)またはC₁～C₃のアルキル基、R³²が水素原子、R³³が水素原子またはC₁～C₃のアルキル基、R³⁴がCOOR³⁵(R³⁵40 ³⁶は前記と同じ)またはアミド、R³⁶がシアノ基またはR³⁷SO₂(R³⁷は前記と同じ)であるかまたはR³¹とR³²が互いに結合して【0115】
【化75】



【0116】であるものが好ましく、具体的には

【0117】

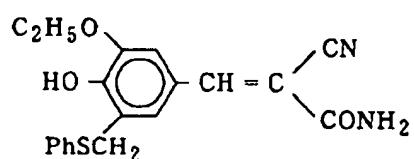
【化76】



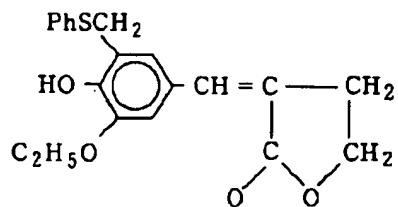
20

【0118】

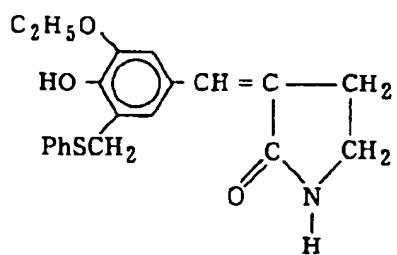
【化77】



30



40



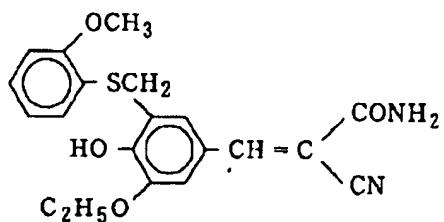
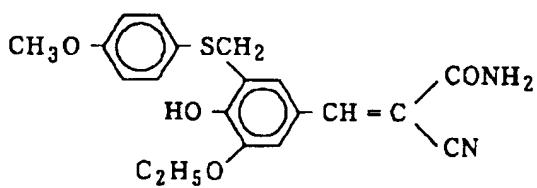
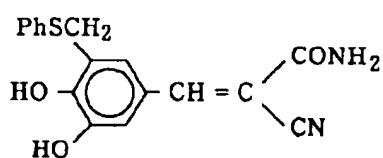
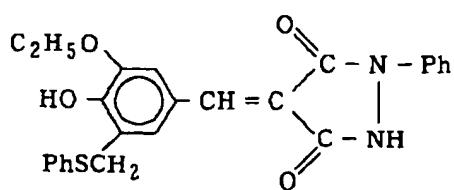
50

(16)

特開平5-58894

29

30



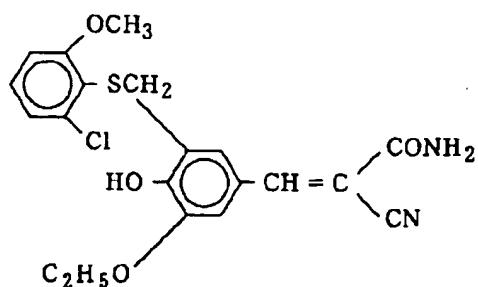
【0119】

【化78】

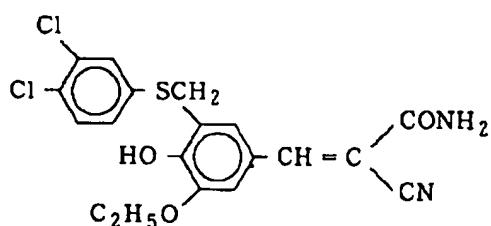
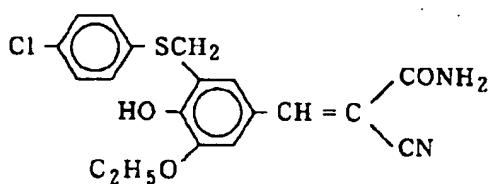
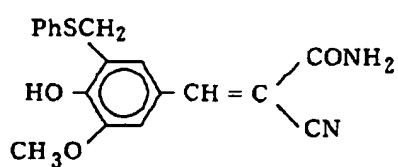
(17)

特開平5-58894

31



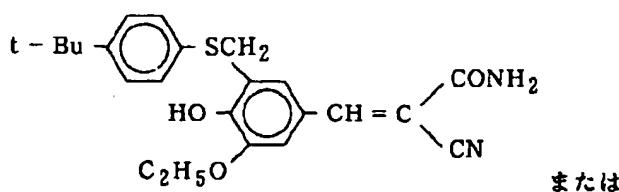
32



【0120】

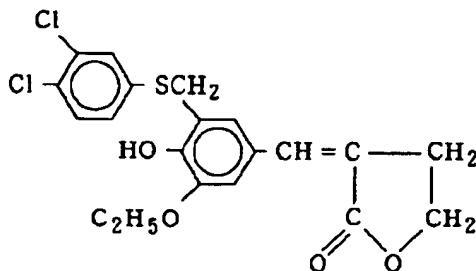
【化79】

33



34

または



【0121】が好ましい。

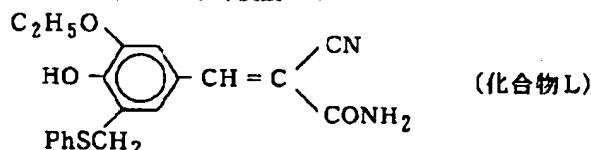
*アミド(化合物L) :

【0122】上記一般式(IX)に包含される化合物のう

【0123】

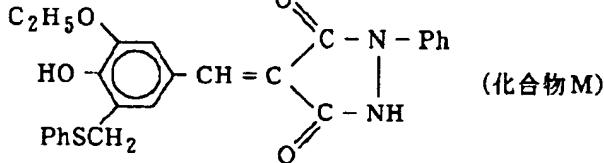
ち、とくに好ましい化合物としては、 α -シアノ-3-エトキシ-5-フェニルチオメチルケイ皮酸*20
トキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメチルケイ皮酸*20

【化80】

【0124】4-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメチルベンジリデン)-1-フェニルピラゾリジン
※【0125】

-3,5-ジオン(化合物M) : 【化81】

※

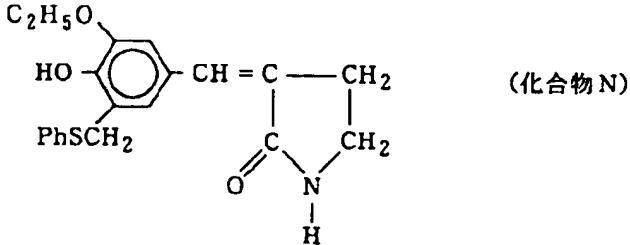


【0126】3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメチルベンジリデン)-2-ピロリジノン(化合物

★【0127】

N) : ★ 【化82】

N) :



【0128】などがあげられる。

基、R⁴¹、R⁴²が共に

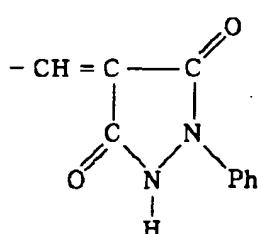
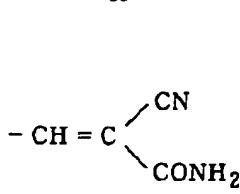
【0129】本発明の一般式(X)で示されるトリベン

【0130】

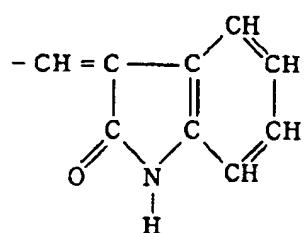
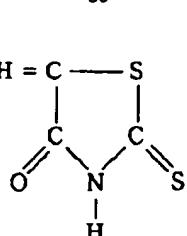
ジルアミン誘導体においてはR³⁹、R⁴⁰が共にエチル

【化83】

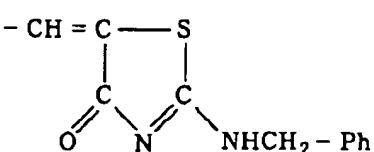
35



36



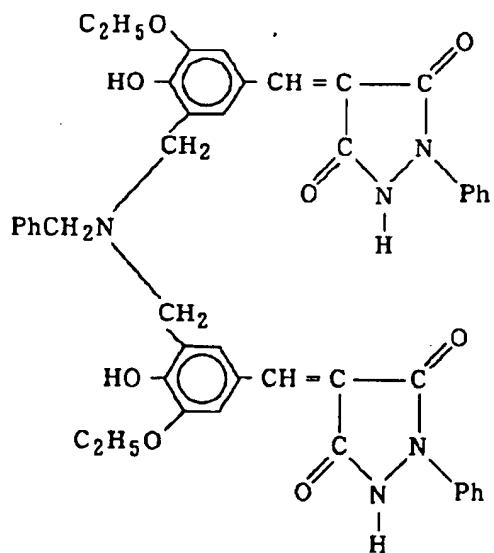
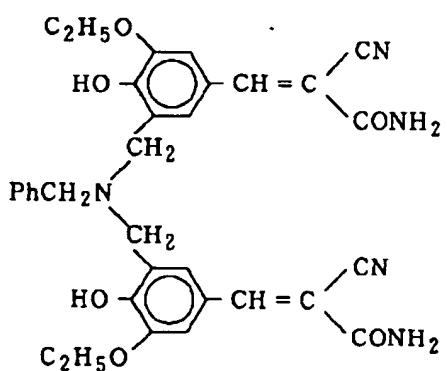
または



【0131】であるものが好ましく、具体的には

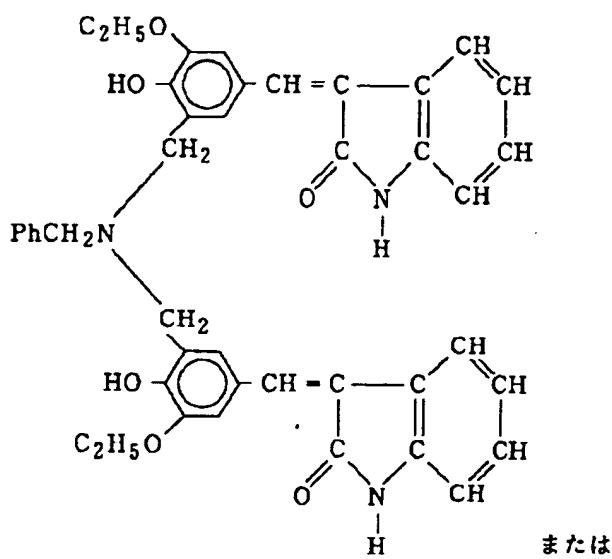
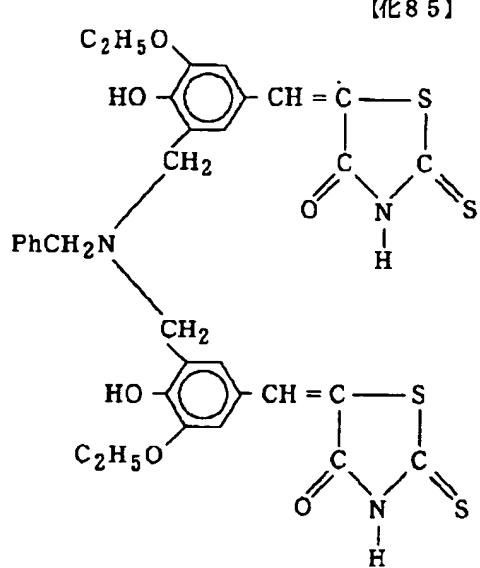
【0132】

【化84】



37

[0133]

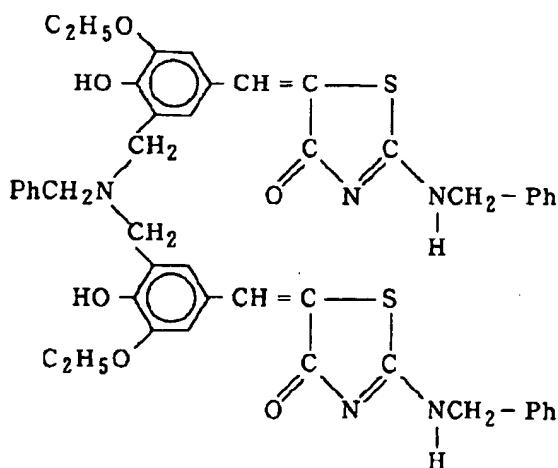


[0134]

【化86】

39

40



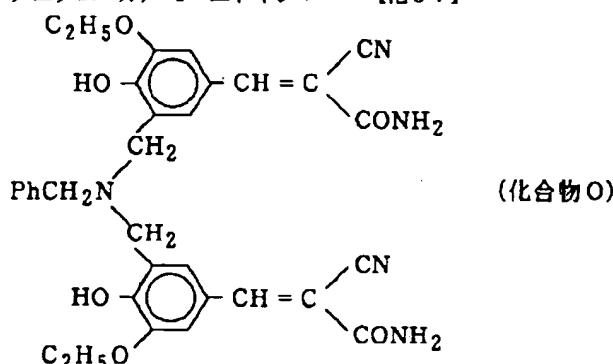
【0135】が好ましい。

【0136】上記一般式(X)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、N,N-ビス[5-(2'-カルバモイル-2'-シアノエテニール)-3-エトキシ]*

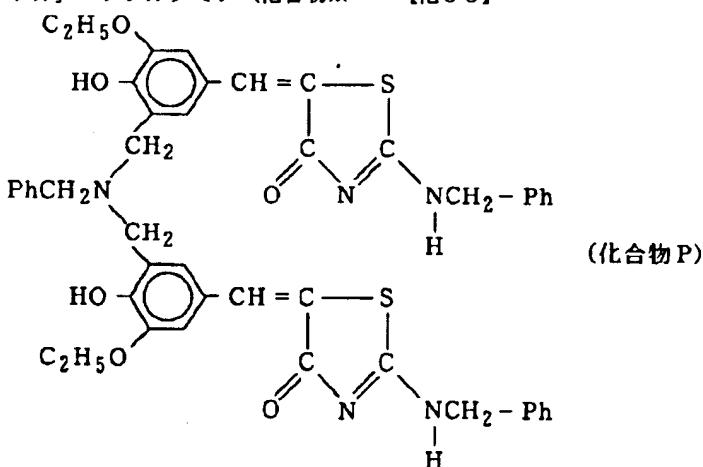
*-2-ヒドロキシベンジル]ベンジルアミン(化合物O) :

【0137】

【化87】



【0138】N,N-ビス[5-(2'-ベンジルアミノ-4'-オキソ-1',3'-チアゾリデエンメチル)-3-エトキシ-2-ヒドロキシベンジル]ベンジルアミン(化合物P) :



【0140】などがあげられる。

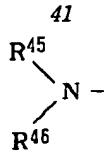
【0141】本発明の一般式(XI)で示される α -シアノケイ皮酸アミド誘導体においては、R⁴³が水素原子またはC₁~C₃のアルキル基、R⁴⁴が

【0142】

【化89】

50

-733-



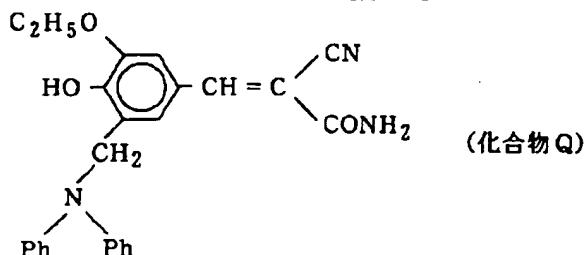
【0143】(R⁴⁵、R⁴⁶は前記と同じ)で示される基であるものが好ましい。

* 42

* 【0144】上記一般式(XI)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、 α -シアノ-3-ジフェニルアミノ-5-エトキシ-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド(化合物Q)：

【0145】

【化90】



【0146】などがあげられる。

【0147】上記一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)および(XI)で示される誘導体の製造法は、それぞれ特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39562、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載されている。

【0148】本発明に使用する前記有効成分は、治療を必要とする患者(動物およびヒト)に対し、毒性を示さない用量であれば、任意の用量を投与しうるが、望ましくは、10~1000mg/kgの用量範囲で、一般に数回に分けて、したがって一日当たり20~4000mg/kgの全日用量で投与することができる。用量は、病気の重さ、患者の体重および当業者が認める他の因子によって変化させること 30 ができる。

【0149】本発明の抗腫瘍剤は、固体製剤または液体製剤として調製され、経口または非経口で投与される。経口投与用固体製剤は、粉末剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤など、非経口および経口投与用液体製剤は、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、アルコール溶液剤、油性溶液剤などの形態で使用することができる。

【0150】医薬用固体担体としては、乳糖、デンプン、シュークロース、マンニット、ソルビット、デキストリン、セルロース、炭酸カルシウムなどがあり、必要に応じて適当な消泡剤、結合剤などの補助剤を添加することができる。医薬用液体担体としては、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、植物油、油状エステルなどの常用溶媒があり、必要に応じて適当な潤滑剤、懸濁剤、乳化剤、甘味料、香料、保存剤などの補助剤を添加することができる。

【0151】本発明の抗腫瘍剤は、後述のヌードマウス移植ヒト腫瘍およびヒト腫瘍由来細胞に対する試験結果から明らかなように、各種腫瘍細胞に対しすぐれた増殖 50

抑制効果を示し、しかも毒性は、特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39564、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載されているようにいずれもきわめて低い。したがって、本発明の化合物は安全で強力な抗腫瘍剤として有用である。

【0152】以下、本発明の抗腫瘍剤の薬理作用とその効果について、実験例をあげて詳細に説明するが、本発明はもとよりかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0153】癌細胞増殖抑制作用

実施例1

10% (容量%) 牛胎児血清(以下FCSと略称する)含有アルファー・ミニマル・エッセンシャルメディウム(以下アルファーMEMと略称する。ギブコ・ビー・アール・エル(GIBCO BRL)社製)中でセミコンフリュエントに増殖したヒト口腔癌由来癌細胞株MH-85をトリプシン処理後、10% FCS含有アルファーMEMを用いて、 1×10^6 Cell/mlの細胞濃度で懸濁し、懸濁液を96穴のマルチウェルディッシュにウェル当たり $100 \mu l$ ずつ分注した。ついで37°C、5% CO₂下で24時間培養したのち、培地を除去し、段階希釈した被験化合物を含有する無血清アルファーMEM 100μlを加えた。対照のウェルには被験化合物を溶解させた溶媒を添加した。被験化合物として、前記化合物Lおよび、化合物Lの構造類似体でチロシンキナーゼ活性を示さない α -シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド(化合物R)(キャンサーリサーチ(Cancer Research)、第49巻、2374~2378頁、(1989)参照)を用いた。被験化合物を添加したのち24時間培養し、その後 [メチル-³H]チミジン([methyl-³H]Tymidine)(アマシャム(Amersham)社製)を各ウェル当たり18.5KBqずつ添加し、さらに4時間培養することにより増殖中の細胞に [³H]チミジンを取り込ませた。細胞をCa⁺⁺およびMg⁺⁺フリーのリン酸緩衝液(以下CMF-PBSと略称する)で洗

43

淨後、ウェル当り $100 \mu\text{l}$ の 0.25% トリプシン/ 0.02% エチレンジアミン 4 酢酸二ナトリウム（以下 EDTA と略称する）液を加えて 37°C 、10 分間インキュベーションすることにより細胞を懸濁液として回収し、全量を 5 ml の液体シンチレーター ACS-II を含むバイヤルに入れ、液体シンチレーションカウンターにて細胞に取り込まれた放射活性を測定した。n = 6 で検討した結果の平*

表 1

濃度 (μM)	dpm			
	化合物 L		化合物 R	
	平均	S.D.	平均	S.D.
0	87847	5841	87847	5841
1.6	76473	7653	93146	2901
3.1	70220	9201	90210	4356
6.3	56161	8747	92220	3729
12.5	30056	7044	98676	4245
25	6271	1910	100304	5975
50	1407	221	93277	5991
100	368	51	81110	8244

【0155】実施例 2

24穴マルチウェルディッシュの各ウェルに、ヒト口腔癌由来細胞株 HSC-2、ヒト舌癌由来細胞株 HSC-3、ヒト乳癌由来細胞株 ZR-75-1 および MCF-7、ヒト大腸癌由来細胞株 LOVO および DLD-1、ヒト肺癌由来細胞株 PC-9、ヒト胃癌由来細胞株 KATOII I、ヒト子宮内膜癌由来細胞株 HEC-1、ヒト子宮頸部癌由来細胞株 HeLa S₃、ヒト膀胱癌由来細胞株 EJ-1 をそれぞれ $10^5 \text{ cell}/\text{ml}$ の濃度で懸濁した細胞懸濁液 1 ml を加え、 37°C 、5% CO₂ 下、4 時間培養し細胞をディッシュに接着させたのち、各ウェルに段階希釈した被験化合物を加えた。対照のウェルには被験化合物を溶解させた溶媒を添加した。そののち、[メチル-³H] チミジン (^[methyl - ³H] Tymidine) (アマシ

30

ヤム (Amersham 社製) を各ウェル当り 37 Bq ずつ添加し培養を続けた。16 時間後、細胞を各ウェル当り 1 ml のリン酸緩衝生理食塩水（以下、PBS と略称する）で 3 回洗浄し、継いで、10% トリクロロ酢酸溶媒 $500 \mu\text{l}$ を加えて 10 分間放置後、不溶性画分を $400 \mu\text{l}$ の 0.5 N-NaOH 溶液を用いて溶解し、冰酢酸を用いて中和後、その $30 \mu\text{l}$ をバイヤルに入れ液体シンチレーター ACS II 2 ml を加え、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。n = 2 で測定し、えられた結果より、各化合物の癌細胞増殖を 50% 抑制する濃度を求め表 2 に示した。

【0156】

【表 2】

45

46

表 2

化合物	IC ₅₀ (μM)								EJ-1 (膀胱癌)
	HSC-2 (口腔癌)	HSC-3 (舌癌)	ZR-75-1 (乳癌)	MCF-7 (乳癌)	LOVO (大腸癌)	DLD-1 (大腸癌)	PC-9 (肺癌)	KATOIII (胃癌)	
A	30	35	20	26	32	45	nt	nt	nt
B	5.8	6.3	2.5	4.8	16	8.6	9.7	31	4.9
C	10	8.5	5.3	nt	nt	nt	nt	nt	nt
D	21	15	9.3	8.5	nt	14	19	nt	nt
E	28	26	19	28	nt	nt	nt	nt	nt
F	58	62	45	51	nt	nt	nt	34	nt
G	68	72	85	62	nt	nt	nt	nt	nt
H	5.6	5.9	2.4	5.1	16	8.0	6.8	38	4.5
I	7.0	5.9	5.0	5.0	nt	nt	nt	7.6	8.4
J	52	47	65	54	nt	nt	nt	89	nt
K	62	59	61	42	63	55	49	69	48
L	31	33	15	6.3	57	28	42	68	63
M	nt	nt	54	62	nt	nt	nt	51	57
N	2.8	4.0	2.4	3.6	15	6.0	8.6	39	28
O	3.6	5.2	3.4	3.1	35	nt	nt	13	24
P	5.2	3.8	3.3	2.5	nt	nt	nt	45	nt
Q	35	45	20	15	nt	nt	nt	52	57
R	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

(注) nt : 試験せず (not tested)

【0157】実施例3

BALB/C-nu/JCLマウスの皮下に移植して50日増殖させたヒト口腔癌MH-85を無菌滴に摘出し、その約5~6mm角(約100mg)を1群5匹のBALB/C-nu/JCLマウス(6週令、雄)の側腹部皮下に移植した。移植24時間後から化合物Lを、1匹当たり200μ

g腹腔に、一日一回21日目まで連続投与し、15日目、30日目、49日目、59日目に腫瘍の長径と短径を測定し、腫瘍サイズ(mm^3)を算出し、対照群に対する化合物L投与群の腫瘍増殖抑制率を下記の式より求め比較した。

【0158】

【数1】

47

48

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

T : 投与群の平均腫瘍サイズ (mm^3)C : 対照群の平均腫瘍サイズ (mm^3)

【0159】その結果を、表3に示す。

*【表3】

【0160】

*10

表 3

経時	腫瘍サイズ (mm^3)		増殖抑制率 (%)
	対照群	化合物L投与群	
15日目	977.2 ± 759.3	366.4 ± 263.6	62.5
30日目	3392.7 ± 1695.9	857.8 ± 524.3	74.7
49日目	8504.4 ± 2754.9	2482.9 ± 1169.0	67.6
59日目	9420.4 ± 2955.7	3866.3 ± 1519.2	59.0

【0161】

な抗腫瘍剤が提供される。

【発明の効果】本発明により、毒性の低い、安全で強力

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/12	8413-4C		
	31/16	8413-4C		
	31/165	8413-4C		
	31/22	8413-4C		
	31/27	8413-4C		
	31/275	8413-4C		
	31/34	7252-4C		
	31/365	7252-4C		
	31/40	7252-4C		
	31/415	7252-4C		
	31/505	7252-4C		
	31/535	7252-4C		
C 0 7 D	209/34	9283-4C		
	231/20	6701-4C		
	307/33			
// C 0 7 D	207/38	7019-4C		
	233/32	7252-4C		
	277/54	7019-4C		

(26)

特開平5-58894

279/16

8314-4C